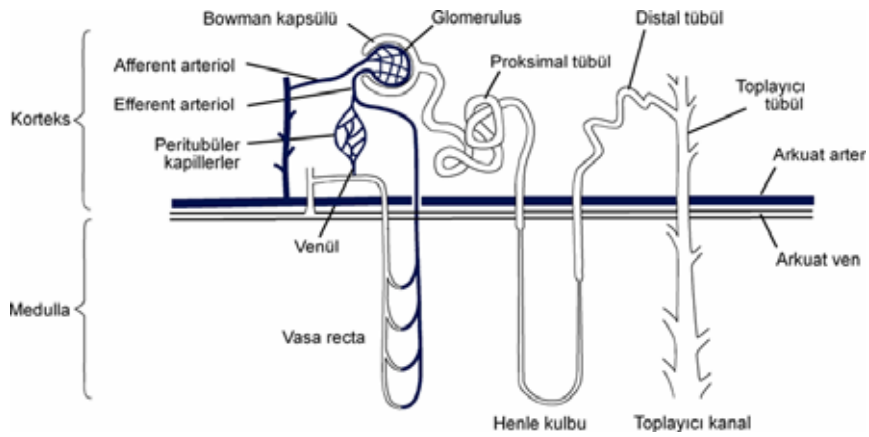


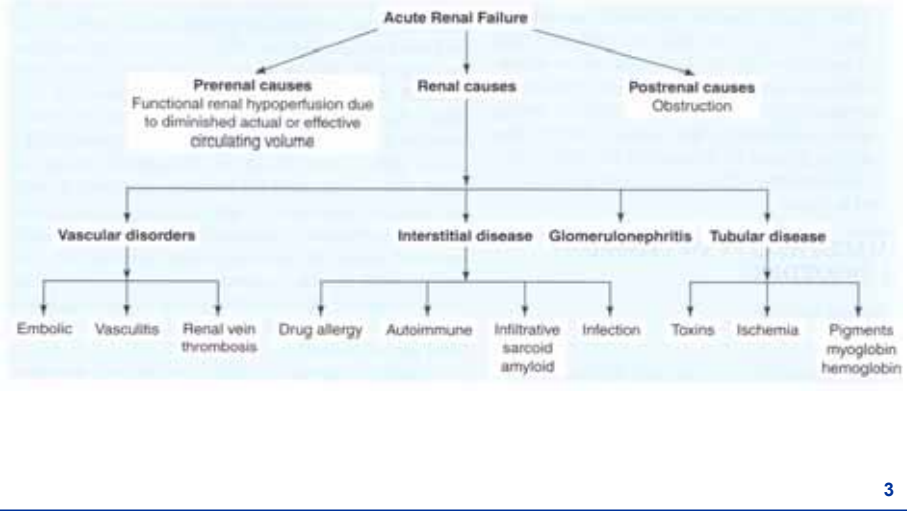
İlaçların nefrotoksik etkileri ve böbrek hastalıklarında ilaç kullanımı

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab.D.
osuzer@istanbul.edu.tr
www.onersuzer.com

Nefronun basitleştirilmiş yapısı



Akut böbrek yetmezliğinin sınıflandırması



İlaçların böbrekler üzerine etkileri

- Böbrekler vücut ağırlığının %0.5'ini oluştursalar da kardiyak outputun %25'i böbreklerden geçer. Bu nedenle ilaçların böbreklere hasar verebilmesi, böbrek yetmezliğinin de ilaç etkilerini değiştirebilmesi sürpriz değildir.
- İlaçların böbrek fonksiyonları üzerine çeşitli şekillerde olumsuz etkileri olabilir. İlaçlarla oluşan nefrotoksik etkiler hemen her böbrek hastalığını taklit edebilir.
- Bu nedenle herhangi bir hastada böbrek yetmezliği tablosu gelişirse ayırıcı tanıda ilaç yan etkileri de yer almalıdır. Bu durum göz önüne alınmadan sebep olan ilaç sürdürülürse hastanın böbrek yetmezliği kötüleşebilir ve irreversibl böbrek hasarı oluşabilir.

Böbrekler üzerine direkt biyokimyasal etkiler oluşturan ilaçlar

- Ağır metaller (cıva, altın, demir, kurşun)
- Antibiyotikler (aminoglikozitler, amfoterisin, sefalosporinler)
- İyotlu radyolojik kontrast maddeler
- NSAİ ilaçlar (fenasetin, parasetamol ve diğerleri)
- Solventler (benzin, karbon tetraklorür, etilen glikol)

5

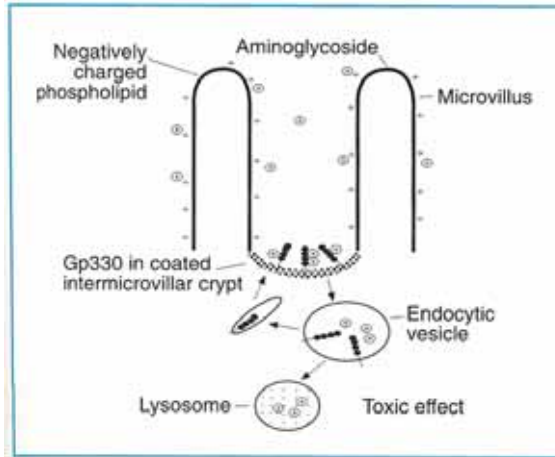


Figure 21.1 Possible model for the interaction of aminoglycoside antibiotics with the renal proximal tubular epithelium. Aminoglycosides concentrate in the intravillar space by binding to negatively charged phospholipids on cell surfaces and are subsequently delivered to negatively charged Gp330/megalin in the intravillar crypts. This leads to uptake and accumulation of the drug in lysosomes, where the polybasic molecules may exert their toxic effects on the cells.

6

Böbrekler üzerine indirekt biyokimyasal etkiler oluşturan ilaçlar

- Sitotoksik ve ürikozürük ilaçlar tübüllerde urat çökmesine neden olabilir.
- Kalsiferol hiperkalsemi oluşturarak böbreklerde kireç taşı çökmesine neden olabilir.
- Diüretik ve laksatiflerin kullanımı sodyum ve potasyum azalmasına sekonder olarak tübül hasarı oluşturabilir.
- Antikoagülan kullanımı böbreklerde kanama oluşturabilir.

7

Böbreklerde alerjik mekanizmalarla hasar oluşturan ilaçlar

- Altın tuzları
- Fenitoin
- Hidralazin
- İsoniazid
- Penisilinler
- Penisillamin
- Probenesit
- Rifampisin
- Sülfonamidler

8

Böbreklerde alerjik mekanizmalarla hasar oluşturan patolojiler

- Arteritler
- Glomerülitler
- İnterstisyel nefritler
- Sistemik lupus eritematosus

9

Vaskülit yaparak böbrek hasarı yapabilen bazı ilaçlar

- Allopurinol
- İsoniazid
- Sülfonamidler

10

Lupus eritematosus yapabilen bazı ilaçlar

Asebutolol	İsoniazid
Asparajinaz	Kinidin
Barbitüratlar	Metildopa
Bleomisin	Minosiklin
Fenitoin	Prokainamid
Fenolfitalein	Sefalosporinler
Hidralazin	Sülfonamidler, sülfosalazin
İyodidler	Tiyourasil

11

Bazı ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine toksik etkilerinin mekanizmaları

Mekanizma	Örnek ilaç veya durum
BUN ve kreatininde yanıtıcı artışlar	Glukokortikoidler, tetrasiklinler, simetidin
Renal hemodinami bozukluğu oluşturma	ACE inhibitörleri, NSAİ ilaçlar, siklosporin
Toksik glomerüler hasar	NSAİ ilaçlar, altın tuzları, penisillamin
İmmünojik glomerüler hasar	Sülfonamid vaskülit, ilaçlarla oluşturulan lupus, organik solventler
Toksik interstisyel hasar	Siklosporin, NSAİ ilaçlar, ağır metaller
İmmünojik interstisyel hasar	Penisilinler, sülfonamidler
Renal tübüler hasar	Aminoglikozitler
Toplayıcı kanallarda presipitasyon	Sülfonamidler, oksipurinol, triamteren, ürik asit ekskresyon artışı

12

BUN ve kreatininde yanıtıcı artışlar

- Bazen BUN ve kreatinin düzeylerinde böbrek yetmezliği olmadan artış gerçekleşebilir.
- Glukokortikoidlerin katabolik etkileri veya tetrasiklinlerin antianabolik etkileri BUN konsantrasyonunu yükseltebilir.
- Simetidin, kreatinin eliminasyonunu engelleyerek plazma kreatinin konsantrasyonunu yükseltebilir.

13

Böbrek perfüzyonunda düşme I

- Sistemik hipotansiyon veya kardiyak outputta düşmeye yol açan herhangi bir ilaç böbrek perfüzyonunu bozabilir. Bu durum önce prerenal azotemiye, daha sonra da akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.
- Böbrek kan akımı önemli ölçüde düştüğü zaman glomerüler filtrasyonun azalmaması, böbrekte oluşan anjiyotensin II'ye bağlıdır. Anjiyotensin II, glomerüler arteriolü kasar ve afferent arteriolde gevşemeye yol açan prostasiklin salınımına yol açar.
- Bilateral renal arter stenozu veya ağır kalp yetmezliği olan hastalarda ACE inhibitörü kullanılırsa akut oligürik böbrek yetmezliği oluşabilir.

14

Böbrek perfüzyonunda düşme II

- Hastada hipovolemi varsa böbrek perfüzyonu renal vasküler endotelde sentez edilen prostasikline bağımlı hale gelir. Bu durumlarda NSAİ ilaçlarla prostasiklin sentezi engellenirse böbrekte vazokonstriksiyon yapabilen otakoidlerin etkileri geri çevrilemez ve böbrek perfüzyonu akut ve bazen şiddetli olarak düşer.
- Bu durum konjestif kalp hastalığı, siroz , böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromda da oluşabilir.
- Siklosporin bilinmeyen bir mekanizmayla böbrekte vazokonstriksiyon yapar. Bu durumun siklosporinin oluşturduğu progresif böbrek yetmezliğine ne derece katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir.

15

Nefrotik sendrom yapabilen bazı ilaçlar

- Altın tuzları
- Ketoprofen
- Fenindion
- Penisilamin
- Kaptopril
- Probenesid

16

Glomerüler hasar I

- Glomerüller kapiller yumak çok geniş bir yüzey alanına sahip olduğu için dolaşımdaki immün kompleksler kolayca ulaşır ve glomerüler hasar meydana getirebilir. İlaçlar toksik (başka bir deyişle bilinmeyen) mekanizmalarla veya glomerülonefrit oluşturarak glomerüler hasar oluşturabilirler. Glomerüler hasarın derecesinin belirlenmesinde en güvenilir yöntem **kreatinin klirensi** ölçümüdür.
- Toksik mekanizmalar sonucu böbrek perfüzyonunda düşmelerin yanısıra nefrotik sendrom da oluşabilir. NSAİ ilaçların uzun süre kullanımında nefrotik sendrom oluştuğu gözlenmiştir.

17

Glomerüler hasar II

- Altın tuzları ve penisilinamin bilinmeyen mekanizmalarla proteinüri yapabilir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastalarda durumu irreversibl olmadan yakalamak için hastaların proteinürisi izlenmelidir.
- Sülfonamidler nadiren vaskülit oluşturarak glomerüler hasar yapabilir. Prokainamid, hidralazin, isoniazid ve fenitoin gibi bazı ilaçlar lupus eritematosus yapabilir. İlaçlarla oluşturulan lupusta glomerülonefrit görülürken, spontan olarak oluşan lupusta henüz bilinmeyen bir nedenle glomerülonefrit oluşmamaktadır.
- Benzin dahil olmak üzere organik solventler renal tübüler hasar ve glomerüler membrana karşı antikor oluşturarak glomerülonefrit yapabilir; bu duruma akciğer tutulumu da eklenebilir (örn. Goodpasture sendromu).

18

Tübüler hasar I

- Günde ortalama 1800 litre glomerüler filtratı 1.5 litre idrara dönüştüren renal tübüller vücuttaki diğer hücrelere göre toksinlerle çok daha fazla karşılaşır. Filtrattaki suyun en büyük kısmının geri emildiği proksimal tübül toksinlerle en yüksek oranda karşılaşır.
- Aktif transport mekanizmaları salisilatlar ve sefalosporinler gibi asitleri ve aminoglikozitler gibi bazıları renal tübüler hücreler içinde konsantre eder.
- Ağır metaller ve radyolojik kontrast maddeler de bu bölgede hasar oluşturabilir.
- Proksimal tübüler hasar oluşursa idrarda **glikoz, fosfat, bikarbonat** ve **amino asitlerin** atılımı artar.

19

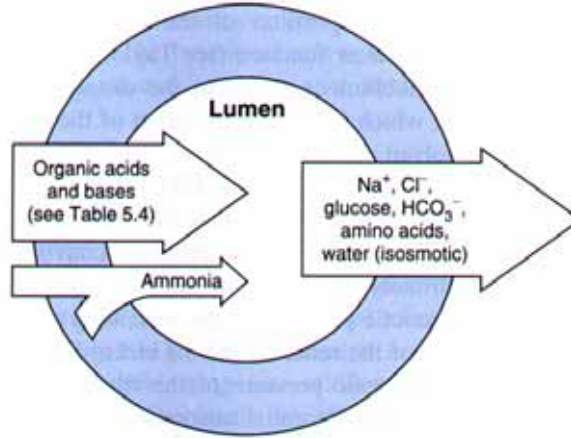


Fig. 20.4 The main transport processes in the proximal convoluted tubule. The main driving force for the absorption of solutes and water from the lumen is the Na⁺/K⁺-ATPase in the basolateral membrane of the tubule cells. Many drugs are secreted into the proximal tubule (see Ch. 5). (Redrawn from: Burg 1985)

20

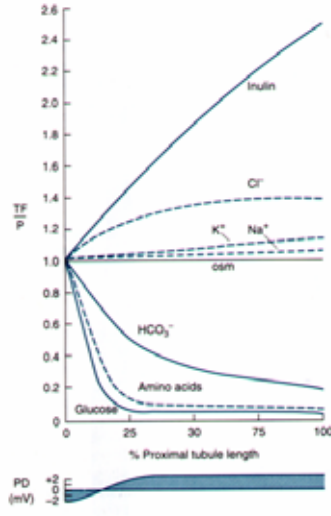


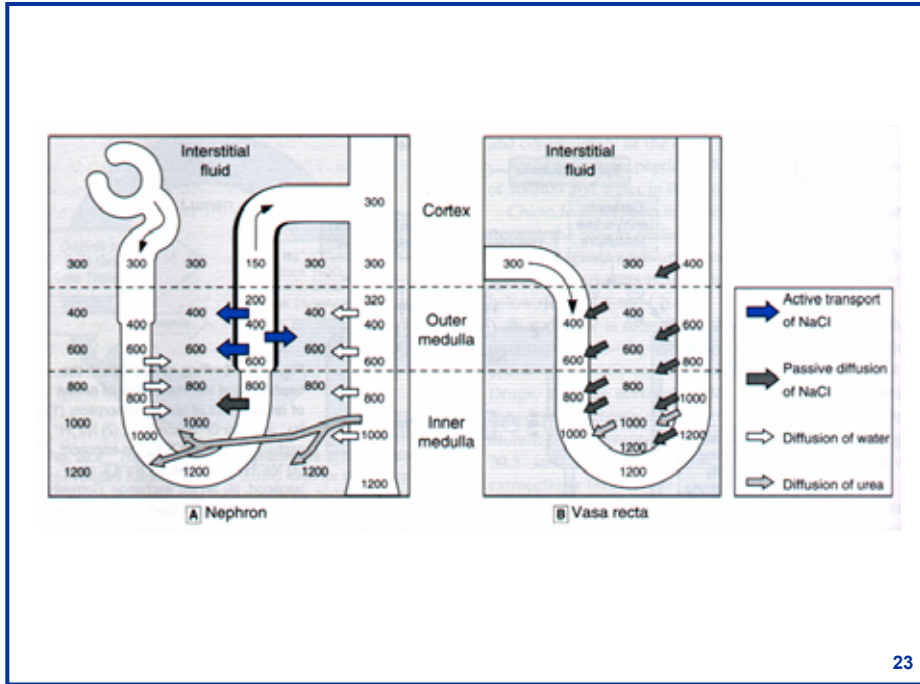
Figure 15-2. Reabsorption of various solutes in the proximal tubule in relation to tubule length. (TF/P, tubular fluid to plasma concentration ratio; PD, potential difference across the tubule.) (Reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 17th ed. Lange, 1993.)

21

Tübüler hasar II

- Renal medulladaki ters yönlü akımlar ve değiştirici sistemler bazı ilaçların birikmesine neden olabilir.
- Analjezik nefropatisi öncelikle renal medullaya zarar verir.
- Lityum ise distal tübülde hasar oluşturur.
- Medullada ve distal tübülde oluşan hasarlar böbreğin asit idrar yapabilme yeteneğini azaltır.

22



23

Böbreklerde fonksiyonel bozukluk yapabilen bazı ilaçlar

Lityum:

İdrarı dilüe ve konsantre etme bozukluğu

Loop diüretikleri ve tiazitler:

Potasyum kaybı

Asetazolamid:

Asit-baz dengesi bozukluğu

24

Tübüler nekroz yapabilen bazı ilaçlar

- Amfoterisin B
- Radyoaktif iyotlu kontrast maddeler
- Aminoglikozitler
- Sefaloridin
- İV immünoglobulin
- Siklosporin
- Metoksifluran
- Sülfonamidler
- Polimiksinler
- Tetrasiklinler

25

Tübüler obstruksiyon

- Bazı fiziksel ve kimyasal koşullar oluşursa ilaçlar tübüler lümen içinde çökebilir.
- Metotreksat düşük pH değerlerinde daha az çözünür ve idrar asit olduğu zaman nefronun distal kısımlarında çökebilir. Benzer bir şekilde fazla miktarda ürik asit olduğu ve idrarla atıldığı zaman urat nefropatisine yol açabilir. Şimdi kemoterapi rejimlerine başlanırken birlikte ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol de başlandığından idrarla ürik asitten daha fazla çözünür olan hipoksantin atılmakta ve çökme sorunu yaşanmamaktadır.
- Antiretroviral ajan indinavir kullanıldığında da kristal nefropatisi görülebilmektedir.

26

İnterstisyel hasar

- Birçok ilaç interstisyel nefrit oluşturabilir. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar arasında ilk olarak fenasetinin analjezik nefropatisi yaptığı saptandı ve ilaç piyasadan çekildi.
- Ağır metallere özellikle kurşun interstisyel nefropatiye yol açabilir.
- Penisilinler başta olmak üzere birçok ilacın alerjik mekanizmalarla interstisyel nefrit yaptığı saptanmıştır.
- Bazı durumlarda renal tübüler bazal membrana karşı antikolar saptanmıştır. İmmünolojik mekanizmalarla olan nefritlerde eozinofili veya eozinofilüri saptanabilir.

27

İnterstisyel nefrit yapabilen bazı ilaçlar

Allopurinol	Rifampisin
Fenindion	Sefalosporinler
Furosemid	Siprofloksasin
NSAİ	Sülfonamidler
Penisilinler	Tiazitler

28

Toplayıcı kanallara verilen hasarlar I

- Minerallerin toplayıcı kanallarda çökeldiği ve idrar yolu taşları oluşturabildiği gibi ilaçlar da çökerek taş oluşumu için çekirdek oluşturabilirler.
- Bu risk özellikle idrar akımı düşük olduğu zaman ve ilaçlar idrara yüksek konsantrasyonlarda geçiyorsa gözlenir.
- Bu duruma en klasik örnek olarak sülfonamidler gösterilebilir.
- Allopurinolün aktif metaboliti olan oksipurinol ve triamterenin de böbrek taşı oluşumuna yol açabildiği saptanmıştır.

29

Toplayıcı kanallara verilen hasarlar II

- Bazı ilaçlar ürik asit sekresyonunu arttırarak ürik asidin çökmesi ve hasar oluşturmaya yol açabilirler.
- Özellikle lenfomalarda olduğu gibi çeşitli malignansilerde büyük miktarda nekroz oluşursa akut böbrek yetmezliği oluşabilir (tümöz lizis sendromu).
- Bu hastalarda allopurinol kullanılırsa ürik asit oluşumu azalır; yeterli hidrasyon yapılırsa ve idrar alkalileştirilirse ürik aside bağlı riskler azaltılabilir.

30

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç kullanımı

31

Böbrek yetmezliğinde ilaçlar:

- Böbrek yetmezliđini arttırabilirler.
- Böbrekten atılamadığı için birikebilirler.
- Etkisiz olabilirler (örn. tiazitler, ürikozürük ilaçlar)

32

Böbrek yetmezliği ve ilaç eliminasyonu

- Kendi veya metabolitleri suda çözünen veya konjugasyon reaksiyonlarıyla suda çözünür hale gelen pek çok ilaç böbreklerle atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde bu ilaçlar veya metabolitleri birikebilir. Problemler özellikle toksik ve büyük ölçüde böbreklerle atılan ilaçlarda ortaya çıkar.
- İlaçların plazmadaki veya hedef dokulardaki konsantrasyonlarının böbrek yetmezliği olmayan hastalarinkine benzer düzeylere düşürülmesi için önlem alınmalıdır.
- Böbrek yetmezliğinde ilaçların aktif veya toksik metabolitleri de birikebilir (örn. asebutolol, diazepam, varfarin, meperidin). Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif metaboliti olan ilaçlardan kaçınılması doğru olabilir.

33

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanan hastalarda ilaçlarda dikkat edilmesi gerekenler

Özellik	Yorum
Terapötik indeks	Eğer ilacın terapötik indeksi büyükse birikmesi büyük risk oluşturmaz.
Proteinlere bağlanma	İlaç proteinlere büyük ölçüde bağlanıyorsa (>%90) hemodiyalizle uzaklaştırılması zordur.
Değişmeden böbreklerle atılan ilaç miktarı	Eğer ilacın %30'u veya daha fazlası idrarla değişmeden atılıyorsa böbrek yetmezliğinde birikme olasılığı yüksektir.
İdrarla aktif metabolitleri atılan ilaçlar	İlacın aktif metabolitleri birikir
Dağılım hacmi	Eğer ilacın dağılım hacmi 0.7 L/kg'dan düşükse ve proteinlere büyük ölçüde bağlanmıyorsa diyalizle uzaklaştırılması olasılığı genellikle yüksektir.
Diyalize olabilme	Diyaliz uygulanan hastalarda 4-6 saatlik rutin bir seans sonrasında eğer vücuttaki toplam ilacın %30 veya daha fazlası uzaklaştırılmışsa genellikle hastanın tedavisi için ek ilaç dozu uygulanması gerekebilir. Bunun tersine ilaç yüksek dozda alınmışsa %30 veya daha fazlasının uzaklaştırılabilmesi hemodiyalizin terapötik amaçla kullanılabilmesi anlamına gelir.

34

Doz rejimleri

- Böbrek yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla ilacın başlangıç veya yükleme dozunun ayarlanması gerekmez. Ancak, bu hastalarda ilaçların birikmesini ve toksik etkiler göstermesini önlemek için genellikle sürdürme dozunun azaltılması gerekir. Hastalarda böbrek yetmezliği nedeniyle plazma yarılanma ömürleri uzadığı zaman kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma sürelerinin de uzayacağı dikkate alınmalıdır.
- Aminoglikozitler ve digoksin gibi bazı ilaçlar için böbrek yetmezliğinde nasıl davranılmasını gerektiğini gösteren kılavuzlar vardır. Hastalarda tedavinin bireyselleştirilmesi için serum konsantrasyonlarının ölçülmesi yardımcı olur, ancak en önemlisi her hastada etkinlik ve güvenilirlik detaylı olarak değerlendirilmelidir.

35

Hastalarda uygulanan ilacın toplam dozunun azaltılması için genel yaklaşımlar:

1. Hastanın dozu sabit bırakılırken dozlam aralığı uzatılabilir.
 2. Hastanın dozu azaltılırken dozlam aralığı sabit bırakılabilir.
- Eğer ilacın plazmada sabit konsantrasyonda kalması büyük önem taşıyorsa en güvenilir yol intravenöz infüzyondur.
 - Eğer hastalarda proteinlere büyük oranda bağlanan bir ilaç kullanılıyorsa, hipoproteinemi varsa ya da şiddetli böbrek yetmezliğinde metabolitleri birikip ilaçlarla proteinlere bağlanma bölgeleri için yarışiyorsa özel dikkat gösterilmelidir.

36

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz rejimleri için genel kurallar

Kendileri veya aktif metabolitleri tamamen veya büyük ölçüde böbreklerle atılan ilaçlar	Rutin veya biraz azaltılmış bir dozla başlanır, sürdürme dozu kreatinin klirensine göre azaltılır
Tamamen veya büyük ölçüde inaktif metabolitlerine dönüşen ilaçlar	Rutin dozlar verilir. Eğer ilaca özel bir farklılık varsa ona göre doz uyarlanır.
Böbreklerle kısmen atılan ve kısmen metabolize olan ilaçlar	Doz ilacın toksisite potansiyeline ve böbreklerle atılmasındaki bağımlılığına göre uyarlanır.

37

TABLE 26.1 Drug $t_{1/2}$ (h) with normal and with severely impaired renal function

	Normal	Severe renal impairment*
captopril	2	25
amoxicillin	2	14
gentamicin	2.5	> 50
atenolol	6	100
digoxin	36	90

* Glomerular filtration rate < 5 ml/min (normal is 120 ml/min). These are examples of drugs that are excreted almost unchanged; the prolongation of their $t_{1/2}$ indicates that special care must be exercised if they are used in patients with impaired renal function.

38

Table 21.1 Examples of dose (% of maximal) or interval modification hours as related to glomerular filtration rate (GFR) for some major antibiotics

Drug	Method	GFR > 50 (ml/min)	GFR 10-50 (ml/min)	GFR <10 (ml/min)	Supplement after dialysis
Ampicillin	I	6	6-12	12-16	Yes
Gentamicin	D	60-90	30-70	20-30	Yes
Netilmicin	D	60-90	30-70	20-30	Yes
Cefotaxime	I	6-8	8-12	12-24	Yes
Cefoxitin	I	8	8-12	24-48	Yes
Erythromycin	D	-	-	-	No
Nalidixic acid	D	100	-	-	?
Sulfonamides	I	12	18	24	Yes
Doxycycline	I	12	12-18	18-24	No
Vancomycin	I	24-72	72-240	240	No

Examples:

Ampicillin: method I, change from an interval of 6h for normal GFR to 12-16h for GFR < 10 ml/min.

Gentamicin: method D, change from a dose 60-90% of maximal for normal GFR to 20/30% of maximal for GFR < 10 ml/min.

39

İlaçların böbrek klirenlerinin tahmin edilmesi

Birçok ilacın böbreklerde atılımı kreatinin klirensi ile doğru orantılıdır. Eğer hastanın 24 saatlik idrarından kreatinin klirensi saptanırsa bu değer, Cockcroft ve Gaud formülü kullanılarak olması gereken değerle karşılaştırılır:

$$\text{Erkeklerdeki kreatinin klirensi (mL/dakika)} = \frac{[(140-\text{yaş}) \times \text{ideal vücut ağırlığı (kg)}]}{0.81145 \times \text{serum kreatinininin } (\mu\text{mol/L})}$$

Bu formül, bulunan kreatinin klirensi değeri 0.85 ile çarpılarak kadınlara da uyarlanır.

40

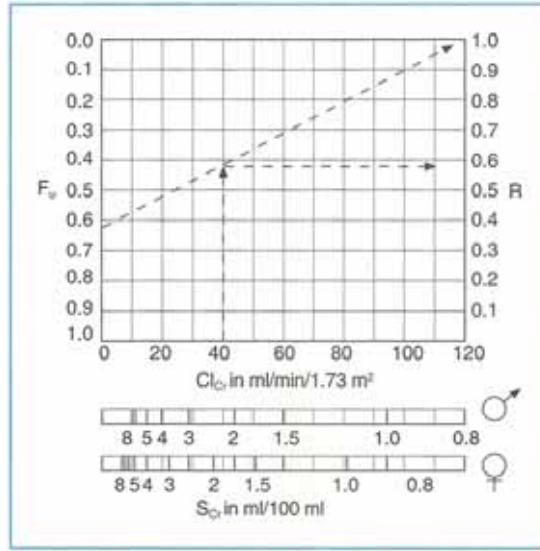


Figure 21.2 Inset nomogram renal failure. The example provided shows estimation of the digoxin elimination half-life in renal failure. Detailed explanations are provided in the text. (CL_{Cr} = creatinine clearance; S_{Cr} = serum creatinine).

41

Terapötik ilaç düzeyi izlenmesinin klinikte yarar sağlayacağı bazı durumlar

Tedavi başarısızlığı

Hasta uyumunun kontrolü

Hastada ortaya çıkan beklenmedik veya olağan dışı cevapların nedenlerinin ortaya çıkartılması (örn. farmakogenetik mekanizmalar, böbreklerle eliminasyonun azalması)

Kişiyeye özel doz ayarlanması

İlaç yan etkilerinin önlenmesi

Klinik çalışmalara veri sağlanması

İlaç intoksikasyonlarının tanısı

42

Terapötik ilaç düzeyinin izlenmesi gerekebilen bazı ilaçlar

Aminoglikozitler	Klonazepam
Amiodaron	Lamotrijin
Amitriptilin	Lidokain
Aspirin	Metotreksat
Diazepam	Parasetamol
Digoksin	Primidon
Disopiramid	Prokainamid
Etosüksimid	Siklosporin
İmipramin	Takrolimus
Karbamazepin	Teofilin
Kinidin	Vankomisin

43

Terapötik ilaç düzeyi izlenmesinin rasyonel yapılabilmesi için temel kriterler

- İlaç reseptör etkileşmesinin reversibl olması ve tolerans gelişmemesi
- Aktif metabolit olmaması (veya tüm aktif metabolitlerin ölçülmesi)
- Plazma proteinlerine bağlanmada kişisel farklılıkların büyük olmaması
- Plazma örneklerinin kararlı durum konsantrasyonuna ulaşıldıktan sonra alınması
- Kontrollü klinik çalışmalarla konsantrasyon etki ilişkisinin belirlenmiş olması
- Diğer ilaçlar, elektrolitler, başka hastalıklar gibi diğer faktörlerin kontrol altında olması
- İlaç ölçümü için yeteri derecede özgün ve duyarlı analitik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmiş olması
- Terapötik ilaç düzeyi izlenmesi, hastanın klinik değerlendirilmesinin yerini almaz!!!

44

Teşekkürler

Sunuyu www.onersuzer.com adresinden alabilirsiniz.